

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МОНУРАЛ

(MONURAL)

Склад:

діюча речовина: fosfomycin;

1 пакет містить фосфоміцину трометамол 5,631 г, що еквівалентно 3,0 г фосфоміцину;

допоміжні речовини: ароматизатор мандариновий, ароматизатор апельсиновий, сахарин, сахароза.

Лікарська форма. Гранули для орального розчину.

Основні фізико-хімічні властивості: гранульований порошок білого кольору з характерним запахом ароматизатора мандаринового.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Інші протимікробні засоби. Фосфоміцин.

Код АТХ J01XX01.

Фармакологічні властивості.

Монурал містить діючу речовину фосфоміцин у вигляді солі фосфоміцину трометамолу. Фосфоміцин є антибіотиком бактерицидної дії (похідне фосфоновой кислоти). Він інгібує синтез клітинної стінки бактерій, блокуючи один з перших етапів синтезу пептидоглікану.

Фармакодинаміка. Монурал містить фосфоміцин [моно (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол) (2R-цис)-(3-метилоксираніл) фосфонат] – антибіотик, який одержують з фосфоновой кислоти та застосовують для лікування інфекцій

сечовивідних шляхів.

Фосфоміцин впливає на перший етап синтезу клітинної стінки бактерій.

Структура фосфоміцину аналогічна структурі фосфоенолпірувату. Саме тому він інактивує фермент енолпірувіл-трансферазу, тим самим необоротно блокуючи конденсацію уридиндифосфат-N-ацетилглюкозаміну з фосфоенолпіруватом, одну з перших стадій синтезу клітинної стінки бактерій. Фосфоміцин може також знижувати адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокуючим фактором розвитку рецидивуючих інфекцій.

У таблиці нижче представлені дані активності фосфоміцину трометамолу *in vitro* проти клінічно ізольованих мікроорганізмів. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) була визначена диско-дифузним методом з використанням дисків фосфоміцину трометамолу 200 мкг. Мікроорганізми з діаметром зони повного пригнічення > 16 мм (на середовищі Мюллера – Хінтона) класифікувалися як чутливі (що відповідає 200 мкг/мл).

- МІК90 (мкг/мл) Діапазон

Чутливі мікроорганізми

<i>E. coli</i>	8	0,25-128
<i>Klebsiella</i>	32	2-128
<i>Citrobacter spp.</i>	2	0,25-2
<i>Enterobacter ssp.</i>	16	0,5-64
<i>Proteus mirabilis</i>	128	0,12-256
<i>S. faecalis</i>	60	8-256

Стійкі мікроорганізми (діаметр зони
повного пригнічення > 16 мм)

<i>Serratia spp.</i>	32
<i>Enterobacter cloacae</i>	256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	256
<i>Morganella morganii</i>	>256
<i>Providencia rettgeri</i>	>256
<i>Providencia stuartii</i>	>256
<i>Pseudomonas ssp.</i>	>256

Резистентність/ Перехресна резистентність

Фосфоміцин зберігає свою ефективність щодо найбільш поширених бактерій, виявлених при інфекціях сечовивідних шляхів.

Лише деякі бактерій можуть набути резистентності. Показник резистентності *E. coli*, яка викликає розвиток неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, є вкрай низьким.

Велика частина мультирезистентних *E. coli* та інших ентеробактерій, що продукують БЛРС (бета-лактамази розширеного спектру), чутливі до фосфоміцину. Так само, більшість типів резистентного до метициліну золотистого стафілокока чутливі до фосфоміцину.

До цього часу не було зареєстровано випадків перехресної резистентності з іншими антибактеріальними речовинами. Перехресна резистентність мало ймовірна, оскільки фосфоміцин відрізняється від будь-якого іншого антибіотика за хімічною структурою та має унікальний механізм дії.

Клінічна ефективність

Фосфоміцин володіє широким спектром антибактеріальної дії, в тому числі на більшість грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, що спричиняють інфекції сечовивідних шляхів, а також пеніциліназопродукуючі штами.

In vivo спостерігається резистентність до *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterococci*, *Proteus mirabilis*, *Staph. aureus* та *Staph. saprophyticus*.

Крім того, Монурал знижує адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокуючим фактором розвитку рецидивуючих інфекцій.

Фармакокінетика.

Усмоктування

Після прийому внутрішньо близько 50% фосфоміцину трометамолу швидко всмоктується. Після прийому 50 мг/кг маси тіла, t_{max} становить 2-2,5 години і C_{max} становить 20-30 мкг/мл

Розподіл

Зв'язування фосфоміцину з білками плазми дуже низьке (менше 5%). Об'єм розподілу становить 1,5-2,4 л/кг маси тіла.

Фосфоміцин проникає через плацентарний бар'єр і виділяється у грудне молоко.

Метаболізм

Фосфоміцин не метаболізується.

Виділення

Період напіввиведення з плазми становить близько 4 годин. Після одноразового прийому 3 г фосфоміцину трометамолу концентрація в сечі 1800-3000 мкг/мл досягається через 2-4 години. Терапевтично ефективні концентрації (200-300 мкг/мл) зберігатися до 48 годин після введення. 40-50% дози виводиться із сечею протягом перших 48 годин у незміненому вигляді.

Кінетика в особливих груп пацієнтів

У пацієнтів з нирковою недостатністю виведення препарату сповільнюється відповідно до ступеня функціонального порушення, тоді як період напіввиведення з плазми збільшується ($t_{1/2}$ до 50 годин при кліренсі креатиніну 10 мл/хв).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків та у дівчат віком від 12 років та дорослих жінок. Профілактика під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих пацієнтів.

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів препарату, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 10 мл/хв), дитячий вік до 12 років, проходження гемодіалізу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасний прийом з метоклопрамідом та з іншими препаратами, що підвищують моторику ШКТ, знижує всмоктування Монуралу, що призводить до зниження концентрації Монуралу в сироватці і сечі.

При прийомі препарату під час їди рівні фосфоміцину у плазмі та сечі знижуються. Тому рекомендується приймати лікарський засіб натще або через 2–3 години після їди чи прийому інших препаратів.

Специфічні проблеми при коливаннях МНВ (міжнародного нормованого відношення, INR). Повідомлялося про численні випадки підвищеної антагоністичної активності антивітаміну К у пацієнтів, які приймають антибіотики. До факторів ризику належать: серйозні інфекції або запалення, літній вік і поганий загальний стан здоров'я. У цих випадках важко визначити, пов'язана зміна МНВ з інфекційним захворюванням чи вона викликана прийомом препарату. Проте існують певні класи антибіотиків, застосування яких частіше пов'язують з коливаннями МНВ, зокрема: фторхінолони, макроліди, цикліни, котримоксазол і деякі цефалоспорини.

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Особливості застосування.

Немає достатніх доказів ефективності застосування Монуралу дітям, оскільки дозування 3 г не призначене для дітей віком до 12 років, то Монурал не слід застосовувати цієї віковій групі.

Застосування фосфоміцину може призвести до розвитку реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксію та анафілактичний шок, які можуть бути небезпечними для життя (див. розділ «Побічні реакції»).

При розвитку цих реакцій застосування фосфоміцину слід припинити, відновлення застосування цим пацієнтам фосфоміцину неприпустимо. Потрібно провести адекватні лікувальні заходи.

Застосування антибіотиків, у тому числі фосфоміцину трометамолу, може призвести до виникнення асоційованої з антибіотиком діареї. Ступінь тяжкості може варіюватися від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. Виникнення тяжкої, стійкої та/або кров'яної діареї під час або після (у тому числі через кілька тижнів) закінчення лікування антибіотиками може являти собою симптом діареї, викликаной *Clostridium difficile* (CDAD). Тому необхідно враховувати вірогідність цього діагнозу у пацієнтів при виникненні сильної діареї під час або після прийому фосфоміцину трометамолу. У разі підозри або підтвердження діагнозу необхідно негайно почати відповідне лікування. В даному випадку препарати, що інгібують перистальтику, протипоказані.

Ниркова недостатність: концентрація фосфоміцину в сечі залишається терапевтично ефективною протягом 48 годин, якщо кліренс креатиніну вище 10 мл/хв.

Монурал містить сахарозу. Хворим на цукровий діабет та тим, хто повинен дотримуватись дієти, слід враховувати, що в 1 пакеті Монуралу міститься 2,213 г сахарози. Монурал не слід застосовувати пацієнтам з непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозним мальабсорбційним синдромом або дефіцитом сахарози-ізомальтази.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Застосування разових доз для лікування інфекцій сечовивідних шляхів у вагітних жінок не вважається доцільним.

Дослідження на тваринах не виявили прямої або непрямой токсичності, що впливає на вагітність, ембріональний розвиток, розвиток плода та/або постнатальний розвиток.

Є лише обмежені дані про безпеку застосування фосфоміцину вагітними жінками. Ці дані не вказують на розвиток вроджених вад або

фетальної/неонатальної токсичності фосфоміцину.

У період вагітності застосування лікарського засобу можливе у разі необхідності, коли очікуваний ефект терапії для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Монурал виділяється у грудне молоко навіть після прийому разової дози. В період годування груддю застосування препарату слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Монурал може викликати запаморочення, що може вплинути на здатність керувати транспортними засобами або здатність працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Монурал застосовують внутрішньо натще, бажано перед сном, після випорожнення сечового міхура. Вміст пакета розчиняють в 1 склянки води і відразу ж випивають приготований розчин.

Одночасний прийом їжі уповільнює всмоктування фосфоміцину. Тому бажано застосовувати препарат натще або через 2–3 години після їди.

Лікарський засіб в даному дозуванні (3 г) застосовують за показаннями пацієнтам з масою тіла від 50 кг.

Лікування

Дорослим і підліткам з масою тіла від 50 кг по 1 пакету Монуралу 3 г 1 раз на добу.

Профілактика

Дорослим з масою тіла від 50 кг по 1 пакету Монуралу 3 г за 3 години до і через 24 години після втручання.

Діти.

Можливе застосування для лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у дівчат віком від 12 років.

Немає достатніх даних щодо застосування препарату з терапевтичною метою хлопцям віком від 12 років, як і достатніх даних щодо застосування препарату з профілактичною метою як хлопчикам, так і дівчатам.

Передозування.

Дані про передозування фосфоміцину при пероральному способі застосування обмежені.

Симптоми: вестибулярні порушення, погіршення слуху, металевий присмак у роті і загальне зниження смакового сприйняття.

Випадки гіпотензії, тяжкої сонливості, електролітні порушення, тромбоцитопенія, а також гіпопротромбінемія були зареєстровані при парентеральному введенні фосфоміцину.

Лікування: симптоматична і підтримувальна терапія. Рекомендується вжити багато рідини для збільшення діурезу.

Побічні реакції.

До найбільш частих побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину триметамолу належать порушення роботи ШКТ, в основному діарея. Ці явища найчастіше нетривалі і проходять самостійно.

У таблиці нижче наведено непередбачені побічні реакції, які були зареєстровані з клінічних випробуваннях або відомі з постмаркетингового досвіду.

Частота побічних ефектів визначається таким чином:

- дуже часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100 - <1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1000 - <1/100$);
- рідко ($\geq 1/100 - <1/1000$);
- дуже рідко ($< 1/10000$);
- невідомо (не можна визначити за наявними даними).

У кожній частотній групі побічні реакції представлено в порядку зменшення їх тяжкості.

Класи систем органів	Побічні реакції та частота їх розвитку			
	Часто	Нечасто	Рідко	Невідомо
Інфекції та інвазії		Вульвовагініт		
З боку імунної системи				Анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок, гіперчутливість
З боку нервової системи		Головний біль, запаморочення	Парестезія	
З боку серцевої системи				Тахікардія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння				Астма
З боку травної системи		Діарея, нудота, розлади травлення	Блювання, біль у животі	Асоційований з антибіотиком коліт
З боку шкіри і підшкірних тканин			Висип, кропив'янка, свербіж	Ангіоневротич-ний набряк

Загальні розлади

Втома

З боку судинної
системи

Гіпотензія

Повідомлення про небажані побічні реакції

Важливо повідомляти про небажані побічні реакції після реєстрації лікарських засобів. Це дає змогу продовжувати моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. Працівники охорони здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які передбачувані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в місцях, недоступних для дітей.

Упаковка. По 8 г препарату (3 г діючої речовини) в пакеті; по 1 пакету в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Замбон Свіццерланд Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Via Industria 13, CH – 6814 Кадемпіно, Швейцарія.